

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

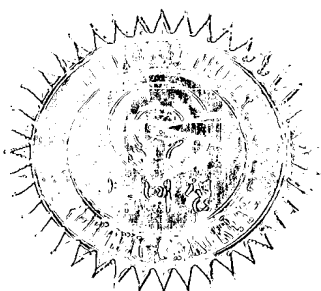
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0060798
Application Number

출원년월일 : 2002년 10월 05일
Date of Application OCT 05, 2002

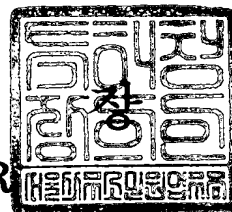
출원인 : 한미약품 주식회사
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.



2003 년 08 월 08 일

특 허 청

COMMISSIONER





1020020060798

출력 일자: 2003/8/8

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2002. 10. 05
【발명의 명칭】	결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물 및 그의 제조방법
【발명의 영문명칭】	CRYSTALLINE SIBUTRAMINE MESYLATE HEMIHYDRATE AND PROCESS FOR PREPARING THEREOF
【출원인】	
【명칭】	한미약품공업 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이재헌
【성명의 영문표기】	LEE, Jae Heon
【주민등록번호】	660614-1031411
【우편번호】	449-846
【주소】	경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 1028 상록아파트 611-1201
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박가승
【성명의 영문표기】	PARK, Gha-Seung
【주민등록번호】	720704-1010311



1020020060798

출력 일자: 2003/8/8

【우편번호】	449-846
【주소】	경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 1동 한성아파트 103-501
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이재철
【성명의 영문표기】	LEE, Jae Cheol
【주민등록번호】	761001-1162517
【우편번호】	440-849
【주소】	경기도 수원시 장안구 조원동 781 경원연립 라동 101
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김한경
【성명의 영문표기】	KIM, Han Kyong
【주민등록번호】	600702-1810112
【우편번호】	449-825
【주소】	경기도 용인시 양지면 제일리 180-22
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장영길
【성명의 영문표기】	CHANG, Young-Kil
【주민등록번호】	591026-1037413
【우편번호】	138-180
【주소】	서울특별시 송파구 삼전동 34-4
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이관순
【성명의 영문표기】	LEE, Gwan Sun
【주민등록번호】	600110-1471553
【우편번호】	138-739
【주소】	서울특별시 송파구 오금동 우창아파트 3-404
【국적】	KR
【심사청구】	청구



1020020060798

출력 일자: 2003/8/8

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

이현실 (인) 대리인

장성구 (인)

【수수료】

【기본출원료】	20 면	29,000 원
---------	------	----------

【가산출원료】	3 면	3,000 원
---------	-----	---------

【우선권주장료】	0 건	0 원
----------	-----	-----

【심사청구료】	11 항	461,000 원
---------	------	-----------

【합계】		493,000 원
------	--	-----------

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통

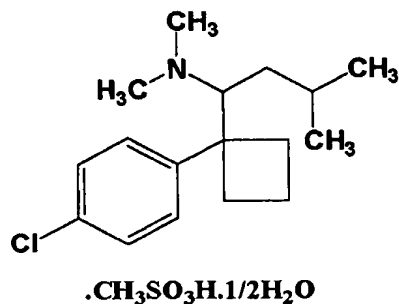


【요약서】

【요약】

본 발명은 신규한 염인 하기 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물(Sibutramine mesylate hemihydrate) 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따라 사이부트르아민을 유기 용매 중에서 메탄술폰산과 반응시켜 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물을 제조한 다음 이를 혼합 유기 용매 중에 현탁시키고 물을 첨가함으로써 제조된 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물은 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물에 비하여 용해도가 월등히 좋고, 비흡습성이며, 고온에서의 안정성도 우수하다.

【화학식 1】



【대표도】

도 1

**【명세서】****【발명의 명칭】**

결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물 및 그의 제조방법{CRYSTALLINE SIBUTRAMINE MESYLATE HEMIHYDRATE AND PROCESS FOR PREPARING THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물의 X-선 회절분석 스펙트럼을 나타낸 것이고,

도 2는 본 발명에 따른 방법의 중간체인 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물의 X-선 회절분석 스펙트럼을 나타낸 것이고,

도 3은 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물의 X-선 회절분석 스펙트럼을 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<4> 본 발명은 신규한 염인 하기 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물(Sibutramine mesylate hemihydrate) 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 구체적으로 하기 화학식 2의 사이부트르아민을 유기 용매 중에서 메탄술폰산과 반응시켜 하기 화학식 3의 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물을 제조한 다음 이를 혼합 유기 용매 중에



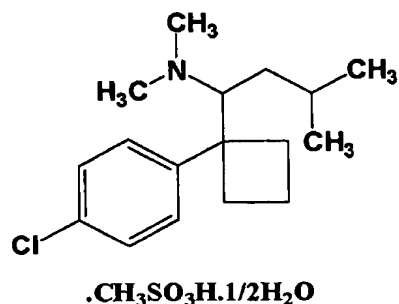
1020020060798

출력 일자: 2003/8/8

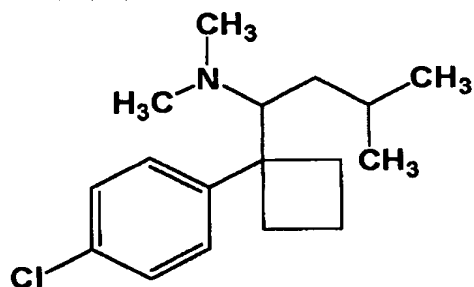
현탁시키고 물을 첨가하여 제조한 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물 및 그
의 제조방법에 관한 것이다.

<5> 화학식 1

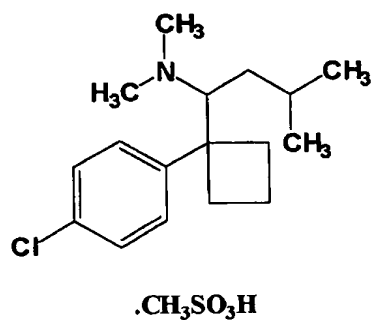
<6>



<7> 【화학식 2】



<8> 【화학식 3】

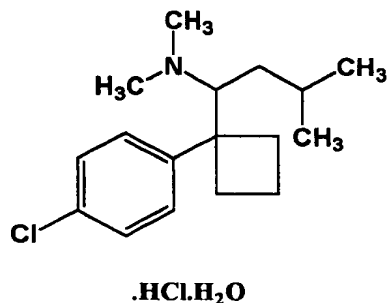


<9> 화학명이 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민인 사이부
트르아민은 영국의 부츠(Boots)사에서 개발한 물질로서, 하기 화학식 4의 염산염 일수화



물 화합물을 활성성분으로 한 제품이 현재 애보트(Abbott)사를 통하여 우울증 및 비만증 치료제로 전세계에 판매되고 있다.

<10> 【화학식 4】



<11> 사이부트르아민이 공지된 문헌을 살펴보면, 대한민국 특허공고 제 90-274 호 및 영국특허 제 2098602 호에 사이부트르아민 및 그의 염산염을 제조하는 방법이 최초로 기술되었으며, 대한민국 특허공고 제 94-8913 호에는 최초 특허에서 개발된 사이부트르아민 염산염이 흡습성이 있어 취급하기 어렵다는 문제점이 노출됨에 따라 염산염의 일수화물인 화학식 4의 물질을 개발하여 흡습성의 문제를 해결하였다.

<12> 사이부트르아민의 용도와 관련된 특허를 살펴보면, 최초 특허인 대한민국 특허공고 제 90-274 호 및 영국특허 제 2098602 호에 사이부트르아민의 염산염을 우울증 치료에 사용하는 것이 기술되어 있고, 국제특허 출원 제 WO 88/06444 호에 파킨슨병의 치료에 사용한 예가 기술되어 있다. 그리고, 대한민국 특허공고 제 99-164435 호에는 사이부트르아민 염산염 일수화물을 활성성분으로 하여 비만증을 치료하는 방법이 기술되어 있다.

<13> 이상과 같이, 사이부트르아민은 초기에는 우울증 및 파킨슨 병을 치료하는 약물로 개발되었으나, 최근 들어 이 화합물이 식욕을 담당하는 두뇌 신경전달물질인 세로토닌과 노르아드레날린의 두뇌 활성화를 억제하고, 그에 따라 음식을 조금만 먹어도 포만감을 느껴 식사량을 줄이게 됨으로써 체중이 감소되는 것을 발견하고 비만을 치료하는 용도로



도 개발되었다. 현재 메리디아(Meridia) 또는 리덕틸(Reductil)이라는 상품명으로 팔리고 있는 이 약제는 지방의 분해를 촉진하거나 지방의 흡수를 억제하던 기존의 약제와는 달리 식사를 그만하고 싶다는 욕망을 증가시킴으로써 음식물 섭취를 자연스럽게 줄여주고 에너지 소모를 증가시킴으로써 인체의 신진 대사를 촉진하여 운동으로 살을 빼는 것과 같은 체중감량 효과를 준다는 특징이 있다. 또한 임상실험 결과 체중감소는 물론 이 약을 복용하면서 다이어트와 운동요법을 병행한 환자들의 80% 이상이 감소된 체중을 6개월 이상 유지하였으며, 특히 기존의 비만 치료제로 사용하고 있는 암페타민(Amphetamine) 계열의 약물이나 제니칼(Xenical)과 달리 습관성이나 지방변과 같은 부작용이 없고, 적응성이 좋은 안전한 약물로 평가되어 고혈압, 당뇨병, 고지혈증과 같은 위험요인을 가진 비만환자들에게도 사용할 수 있다는 장점이 있다.

<14> 그러나, 메리디아 또는 리덕틸이 이와 같이 차별화된 특성을 갖고 있기는 하지만, 그의 활성성분인 사이부트르아민 염산염 일수화물은 물에서의 용해도가 낮다는 문제점이 있다. 일반적으로 수성 용해도가 양호해야 생체 이용도 또한 그에 따라 양호한 것으로 공지되어 있으며, pH 1 내지 7의 범위에서 1 mg/ml 이상의 용해도가 권장되기는 하나, 생체 내(in vivo) 투여 후 흡수과정에서의 분해율을 고려하면 3 mg/ml보다 높은 수성 용해도가 요구된다. 그러나, 사이부트르아민 염산염 일수화물의 경우 pH 5.2에서는 그 분기점에 못 미치는 2.9 mg/ml의 낮은 용해도를 보여준다.

**【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】**

<15> 따라서, 본 발명의 목적은 보다 개선된 용해도를 보이며, 안정성 및 비흡습성에서도 우수한 특성을 갖는 신규한 사이부트르아민 염 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.

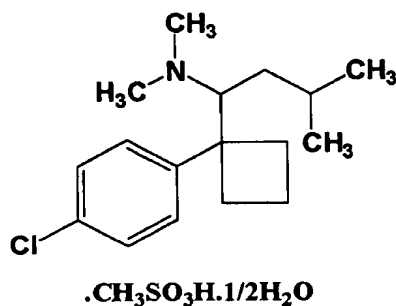
【발명의 구성 및 작용】

<16> 상기 목적에 따라 본 발명에서는, 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물 보다 탁월한 용해도를 가지며, 고온에서도 안정하고, 높은 습도에서도 비흡습성인 하기 화학식 1의 신규한 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물을 제공한다.

<17> 또한, 본 발명에서는, 하기 화학식 2의 사이부트르아민을 유기 용매 중에서 메탄술폰산과 반응시켜 하기 화학식 3의 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물을 제조한 다음 이를 혼합 유기 용매 중에 현탁시키고 물을 첨가하여 제조하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물의 제조방법을 제공한다.

<18> 화학식 1

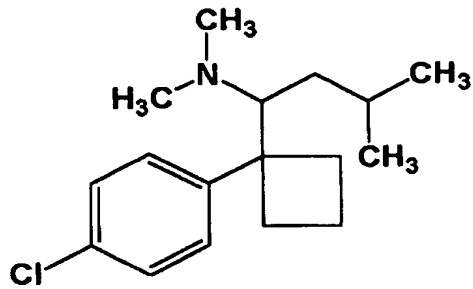
<19>



<20> 화학식 2

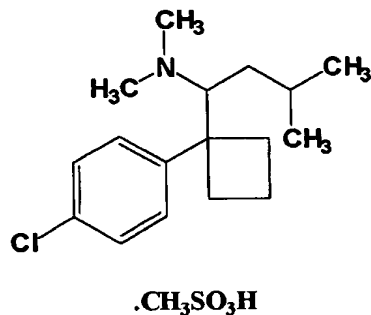


<21>



<22> 화학식 3

<23>



<24> 또한, 본 발명에서는, 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물을 활성성분으로 포함하는 우울증 또는 비만증 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

<25> 이하 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

<26> 본 발명의 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물의 제조방법은

<27> 1) 화학식 2의 사이부트르아민을 유기 용매 중에서 메탄술폰산과 반응시켜 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물을 제조하는 단계;

<28> 2) 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물을 혼합 유기 용매 중에 현탁시키고 물을 첨가하여 제조하는 단계로 구성된다.



- <29> 상기 제조공정을 단계별로 자세히 설명하면, 상기 단계 1)에서는 유기 용매로 통상적으로 사용되는 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴 등을 사용할 수 있다.
- <30> 메탄술폰산은 사이부트르아민을 기준으로 1.0 내지 2.0 당량을 사용하는 것이 바람직하며, 1.1 내지 1.2 당량을 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- <31> 상기 단계 1)의 반응은 0 내지 50 ℃의 온도에서 수행할 수 있으며, 15 내지 35 ℃의 온도가 바람직하고, 0.5 내지 3시간 진행하는 것이 바람직하며, 1.0 내지 2.0시간 진행하는 것이 더욱 바람직하다.
- <32> 상기 단계 2)에서는 혼합 유기 용매로 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤으로 이루어진 케톤 용매군 중에서 1종을 선택하여 에테르와 함께 사용하는 것이 바람직하며, 그 중 아세톤-에테르로 이루어진 혼합 용매를 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- <33> 에테르는 상기 케톤 용매군 중에서 선택된 1종을 기준으로 1 내지 5배의 부피비로 사용하는 것이 바람직하며, 그 중 2 내지 3배의 부피비로 사용하는 것이 더욱 바람직하다.
- <34> 또한, 상기 케톤-에테르 혼합 유기 용매는 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물의 1.0 중량을 기준으로 10 내지 30배의 부피비로 사용할 수 있으며, 그 중 15 내지 20배의 부피비로 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- <35> 물은 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물을 기준으로 2 내지 7 당량을 사용하는 것이 바람직하며, 그 중 3 내지 5 당량이 가장 바람직하다.



- <36> 상기 단계 2)의 반응은 10 내지 40 °C의 온도에서 수행할 수 있으며, 그 중 15 내지 25 °C의 온도가 바람직하고, 반응시간은 2시간 내지 5일이 바람직하다.
- <37> 본 발명에 따라 제조된 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물은 우울증이나 비만과 같은 질환을 치료하고 예방하는데 사용될 수 있다.
- <38> 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- <39> 실시예 1: N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 메탄술폰산염 무수물의 제조(화학식 3의 화합물)
- <40> N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민(화학식 2의 사이부트르아민) 10 g을 아세톤 70 ml에 용해시키고 메탄술폰산 3.75 g을 가한 다음 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 0 °C로 냉각시키고 약 1시간 동안 교반 후 여과하고 에테르 30 ml로 세척한 다음 혼풍 건조하여 백색 결정 형태의 목적화합물 11.7 g(수율: 87%)을 수득하였다.
- <41> 융점 156 ~ 158 °C
- <42> H-NMR (δ , DMSO-d₆): 8.5(1H, brd s), 7.5(4H, dd), 3.7(1H, t), 2.8(3H, d), 2.5(2H, d), 2.3(3H, s), 2.3(2H, d), 2.1(3H, d), 1.9(1H, m), 1.7~1.6(2H, m), 1.4(2H, t), 1.0(6H, t)
- <43> 실시예 2: N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 메탄술폰산염 무수물의 제조(화학식 3의 화합물)



<44> N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염 일수화물 10 g을 에틸 아세테이트 100 ml와 물 100 ml에 용해시킨 후, 포화 중탄산나트륨용액으로 pH를 7 내지 7.5로 조정하였다. 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 여액을 감압 증류하였다. 잔사에 아세톤 50 ml를 가하고 메탄술폰산 3.16 g을 가한 다음 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 0 °C로 냉각시키고 약 1시간 동안 교반 후 석출된 결정을 여과하고 에테르 20 ml로 세척한 다음 혼풍 건조하여 백색 결정 형태의 목적화합물 9.33 g(수율: 83%)을 수득하였다.

<45> 융점 및 H-NMR 데이터는 상기 실시예 1과 동일하였다.

<46> 실시예 3: N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 메탄술폰산염 반수화물의 제조(화학식 1의 화합물)

<47> 상기 실시예 1 또는 2에 따라 제조된 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 메탄술폰산염 무수물 5.0 g을 에테르 50 ml와 아세톤 25ml에 혼합한 다음 물 0.72 ml를 가하고 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 에테르-아세톤 혼합용액(1:1, v/v) 10 ml로 세척하고 혼풍 건조하여 백색 결정 형태의 목적화합물 3.89 g(수율: 76%)을 수득하였다.

<48> 융점 126~128 °C

<49> H-NMR (δ , DMSO-d₆): 8.5(1H, brod s), 7.7~7.2(4H, dd), 3.7(1H, t), 2.8(3H, d), 2.5(2H, d), 2.4(3H, s), 2.3(2H, d), 2.1(3H, d), 1.9(1H, m), 1.7~1.6(2H, m), 1.3(2H, t), 1.0(6H, t)



<50> 실시예 4: N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 메탄술폰산염
반수화물의 제조(화학식 1의 화합물)

<51> 상기 실시예 1 또는 2에 따라 제조된 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]
]-3-메틸부틸아민 메탄술폰산염 무수물 5.0 g을 에테르 50 ml와 메틸이소부틸케톤 20 ml
에 혼합한 다음 물 0.72 ml를 가하고 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을
여과하고 에테르-메틸이소부틸케톤 혼합 용액(2:1, v/v) 10 ml로 세척하고 혼풍 건조하
여 백색 결정 형태의 목적화합물 3.75 g(수율: 73%)을 수득하였다.

<52> 융점 및 H-NMR 데이터는 상기 실시예 1과 동일하였다.

<53> 본 발명의 방법에 따라 상기 실시예 3 또는 4에서 제조된 화학식 1의 신규한 결정
성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물은 NMR 또는 IR을 통하여 그 구조를 정성적으
로 확인하였고, X-선 회절분석을 통하여 분석한 결과 중간체로 사용되는 사이부트르아민
메탄술폰산염 무수물이나 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물과는 상이한 결정형태
를 갖는 것이 입증되었으며, 각각에 대하여 분석한 스펙트럼을 도 1 내지 도 3에 나타내
었다.

<54> 도 1의 X-선 회절분석 스펙트럼에 나타난 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물의
특징적인 피이크를 표 1에 나타내었으며, 여기서 " 2θ "는 회절각을, "d"는 결정면간의
거리를, " I/I_0 "는 피이크의 상대강도를 의미한다.

<55>

【표 1】

2 θ	d	I/I ₀	2 θ	d	I/I ₀
8.2	10.8	849	21.2	4.19	934
10.8	8.16	211	21.9	4.06	741
11.7	7.56	145	22.2	4.00	294
12.0	7.36	408	22.8	3.89	328
12.3	7.18	553	23.3	3.81	552
15.8	5.60	931	24.4	3.65	607
16.4	5.39	788	24.9	3.58	565
17.4	5.09	838	25.3	3.52	366
17.8	4.97	546	25.6	3.47	444
19.0	4.68	669	26.8	3.33	1000

<56> 한편, 본 발명의 방법에 따라 제조된 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물의 약제로서의 개발가능성 여부를 기본 시험을 통하여 검증하였다.

<57> 기본 시험은 물에서의 용해도 시험, 용액의 pH 시험, 고온에서의 안정성 시험, 그리고 흡습 정도를 확인하는 비흡습성 시험을 의미하며, 우선적으로 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물이 갖고 있던 문제점인 용해도를 확인하는 시험을 수행하였다.

<58> 대조물질로는 기존의 활성성분인 사이부트르아민 염산염 일수화물을 사용하였다.

<59> 시험예 1: 용해도 및 pH 시험

<60> 전술한 바와 같이, 일반적으로 양호한 용해도를 갖는 물질은 그에 따라 생체 이용도 또한 양호하므로, 가능한 좋은 용해도를 갖는 물질을 갖고 약제로 개발하는 것이 바람직하다.

<61> 실험은 pH 5.2에서 각각 포화되도록 용해시킨 후 상기 용액을 HPLC로 분석하여 사이부트르아민 염기(free base)를 기준으로 용해된 양을 측정하였으며, 비교 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 또한, 용해도와 관련하여 수용액 중에서의 pH도 측정하였다.

<62> 【표 2】

염	용해도 (mg/ml)	pH
사이부트르아민 염산염 일수화물	2.9	5.62 (29.0 mg/10 ml)
사이부트르아민 메탄술폰 산염 반수화물	2,500	5.60 (33.4 mg/10 ml)

<63> 표 2의 결과에서 보듯이, 본 발명의 방법에 따라 제조된 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물은 사이부트르아민 염산염 일수화물에 비하여 비교할 수 없을 정도로 월등히 향상된 용해도를 보여주었으며, 이 결과로부터 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물이 생체 이용도에 있어서 기존의 염산염 일수화물보다 양호할 것으로 예측된다. 한편, pH는 두 물질간의 용해도 차이가 심하여서 포화가 아닌 동일한 농도 중에서 측정하였으며, 그 결과는 대동소이하였다.

<64> 시험예 2: 안정성 시험

<65> 고체 상태에서의 우수한 안정성은 정제 및 캡셀제로 개발하는데 있어서 매우 중요한 요소이므로, 고온 하에서 시간 경과에 따른 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물과 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물간의 안정성을 비교하였다.

<66> 구체적으로, 각각의 화합물을 60 °C의 온도에서 보관하며, 1주, 2주, 3주 및 4주 후에 초기 활성성분 값에 대한 잔사율을 HPLC로 측정하여 상대적인 안정성을 비교하였으며, 그 결과를 표 3에 나타내었다.

<67>

【표 3】

염	초기	1주	2주	3주	4주
사이부트르아민 염산염 일수화물	1.00	1.01	1.00	0.99	0.97
사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물	1.00	1.01	1.01	1.00	1.01

<68> 표 3의 결과에서 보듯이, 사이부트르아민 염산염 일수화물은 시간이 지남에 따라 HPLC 상에서 활성성분의 면적 %가 줄어들면서 그에 따라 분해산물이 증가하여 4주 후에는 절대함량이 3%나 줄어들 정도로 분해가 일어났다. 이에 반하여 본 발명의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물은 4주 후에도 전혀 분해가 일어나지 않고 절대함량이 초기와 동일 이상으로 유지될 정도로 안정하게 존재하였으며, 이 결과로부터 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물이 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물보다 더 안정한 물질임을 확인할 수 있었으며, 이에 따라 약제학적 제형으로 개발하는데 있어서 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물이 보다 더 우수한 활성물질일 것으로 예측된다.

<69> 시험예 3: 비흡습성 시험

<70> 약제 함량이 높은 고체 상태에서 수분이 흡수된 필름은 가수분해 및 화학적 분해를 유발하는 요인으로 작용할 수 있으므로 안정한 제형을 제조하기 위해서는 활성물질이 비흡습성인 것이 바람직하다. 이에 따라 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물의 비흡습성 정도를 측정하여 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물과 비교하였다.



<71> 구체적으로, 각각의 염을 40 ℃의 온도, 75%의 상대습도의 조건에서, 40 ℃의 온도, 10%의 상대습도의 조건에서 1일, 2일 그리고 5일간 노출시킨 후 각각의 수분을 측정하였으며, 그 결과를 표 4에 나타내었다. 여기서 측정수치는 함수율(%)을 나타낸 것이다. 또한, 수분이 거의 없는 조건에서 시험하여 수화물이 함유하고 있는 결정수의 해리 정도를 측정함으로써, 수분이 방출되지 않는 안정한 수화물인지의 여부도 확인하였다. 한편, 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물도 함께 실험하여 그 결과를 비교하였다.

<72> 【표 4】

온도 상대습도	일	사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물	사이부트르아민 염산염 일수화물	사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물
40℃ 75%	1	2.6	5.7	0.6
	2	2.8	6.0	3.0
	5	2.7	5.9	2.8
40℃ 10%	1	2.6	5.7	0.6
	2	2.7	5.8	0.7
	5	2.6	5.7	0.7

<73> 표 4의 결과에서 보듯이, 본 발명의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물은 고습 조건에서도 기존의 염산염 일수화물과 동일하게 수분을 흡수하지 않는 비흡습성 염임을 확인하였으며, 또한 습도가 낮은 조건에서도 원래의 결정수를 방출하지 않는 안정한 수화물임을 확인하였다.

<74> 이상의 결과를 종합하여 볼 때, 본 발명의 방법에 따라 제조된 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물은 용해도가 탁월하며, 열에 매우 안정하고, 또한 고습한 조



건에서도 비흡습성을 갖고 있는 물질임이 확인되었으며, 따라서 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물보다 우월한 약제로 개발될 가능성이 충분함을 확인하였다.

【발명의 효과】

<75> 본 발명의 방법에 따라 제조된 신규한 산부가염인 결정성 사이부트르아민 메탄술폰 산염 반수화물은 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물에 비하여 용해도가 월등히 좋으며, 안정성과 비흡습성에서도 동등 이상으로 물리화학적 기준을 충족시키므로 기존의 사이부트르아민 염산염 일수화물보다 우월한 약제학적 제형으로 제조될 수 있으며, 우울증이나 비만증을 치료하는 약물로서 보다 유용하게 사용될 수 있다



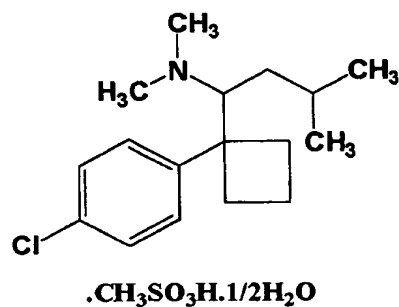
【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물.

화학식 1

화학식 1



【청구항 2】

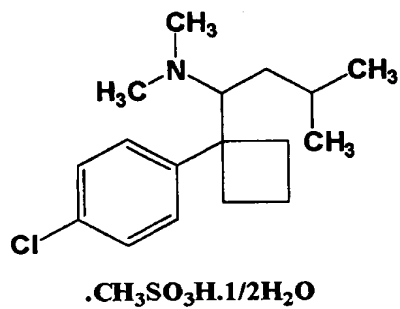
제 1 항에 있어서,

X-선 회절분석의 2θ 값이 8.2, 10.8, 11.7, 12.0, 12.3, 15.8, 16.4, 17.4, 17.8, 19.0, 21.2, 21.9, 22.2, 22.8, 23.3, 24.4, 24.9, 25.3, 25.6, 26.8 ± 0.2 도인 것을 특징으로 하는 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물.

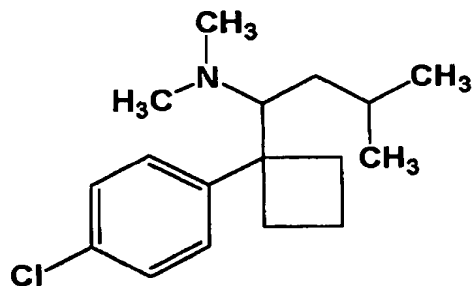
【청구항 3】

하기 화학식 2의 사이부트르아민을 메탄술폰산과 반응시켜 하기 화학식 3의 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물을 제조한 다음 이를 혼합 유기 용매 중에 현탁시키고 물을 첨가하여 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제 1 항에 따른 화학식 1의 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물의 제조방법.

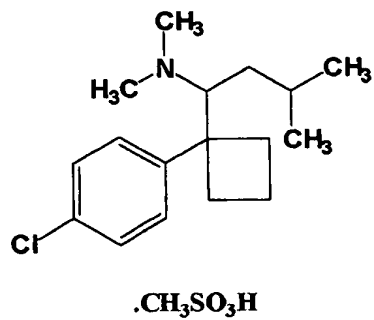
화학식 1



화학식 2



화학식 3



【청구항 4】

제 3 항에 있어서,

메탄술폰산을, 사이부트르아민을 기준으로 1.0 내지 2.0 당량의 양으로 사용하는 것을
특징으로 하는 방법.

【청구항 5】

제 3 항에 있어서,

혼합 유기 용매가, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤 및 이의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 케톤 용매와 에테르의 혼합물임을 특징으로 하는 방법.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서,

혼합 유기 용매에 있어서 에테르가 케톤 용매에 대하여 1 내지 5배의 부피비로 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 7】

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

혼합 유기 용매가 아세톤-에테르인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 8】

제 3 항에 있어서,

물을, 화학식 3의 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물에 대하여 2 내지 7 당량의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 9】

제 8 항에 있어서,

물을, 화학식 3의 사이부트르아민 메탄술폰산염 무수물에 대하여 3 내지 5 당량의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 10】

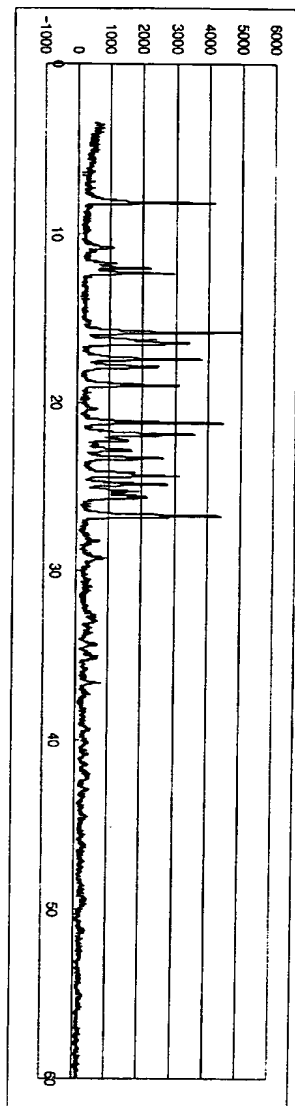
제 3 항, 제 8 항 또는 제 9 항에 있어서,
물을 첨가한 다음 2시간 내지 5일 동안 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 11】

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 결정성 사이부트르아민 메탄술폰산염 반수화물을 활성성분
으로 포함하는 우울증 또는 비만증 예방 또는 치료용 조성물.

【도면】

【도 1】

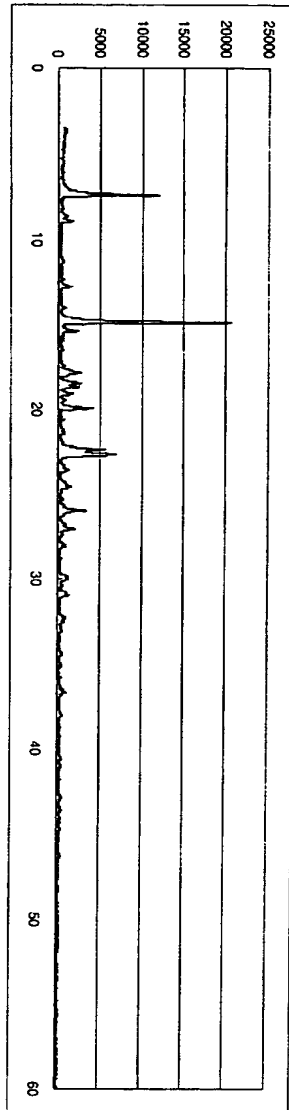




1020020060798

출력 일자: 2003/8/8

【도 2】



【도 3】

